ZUR FRAGE DER IN-VITRO BEEINFLUSSBARKEIT VON ENDOME-TRIUMCARCINOMZELLEN DURCH HORMONE UND CYTOSTATIKA

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Ludwig Hermann Mennicke

Saarbrücken

1973

1974

Aus der Frauenklinik der Universität des Saarlandes
Homburg/Saar
Direktor: Professor Dr. med. H. LIMBURG

ZUR FRAGE DER IN-VITRO BEEINFLUßBARKEIT VON ENDOMETRIUMCARCINOMZELLEN DURCH HORMONE UND CYTOSTATIKA

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1973
vorgelegt von
Ludwig Hermann Mennicke
geb. am 24. 9. 1942 in Neufechingen-Brebach

DEKAN: Professor Dr. med. G.A. JUTZLER
Referenten: Professor Dr.med. A.S. TRANEKJER
Professor Dr.med. G. WERTH

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung

8. April 1974

Meinem Schwiegervater

Herrn Dr. H. Verleger

gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. PROBLEM DER ZUSATZBEHANDLUNG FORTGESCHRITTENER FÄLLE	3
C. METHODIK	5
D. VERSUCHSERGEBNISSE	1o
E. ZUR FRAGE DER GESTAGENTHERAPIE DES CORPUS-CARCINOMS	19
F. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	23
G. ZUSAMMENFASSUNG	26
H. LITERATURVERZEICHNIS	28

A. EINLEITUNG

Das Interesse am Problemkreis des Endometriumcarcinoms hat in letzter Zeit wegen der offensichtlich ansteigenden Zahl dieser Erkrankungen wieder zugenommen. Demgegenüber stagniert die Heilungsquote.

Das Ansteigen der Erkrankungen ist begründet in dem durchschnittlich höheren Lebensalter des heutigen Menschen, insbesondere des weiblichen Geschlechtes, weil diese Art von maligner Erkrankung ihren Manifestationsgipfel zwischen dem 57. und 58. Lebensjahr hat.

Das gleichzeitige Stagnieren der Heilungsquote, die in den letzten dreißig Jahren nahezu unverändert geblieben ist (62 % bis 7o %, Annual Rep. 1951 bis 196o), zwingt zu intensiver Beschäftigung mit diesem Problemkreis, wozu nachfolgende Abhandlung beizutragen versuchen soll.

Während das Anwachsen der Corpus-Carcinomerkrankungen infolge des Erreichens eines höheren Lebensalters verständlich ist, muß das Hauptaugenmerk auf eine Verbesserung der Therapie zur Hebung der Heilungsquote gerichtet werden.

Als derzeitige Therapie der Wahl gilt die Radikaloperation (vaginal oder abdominal) mit anschließender Radium-

und Röntgenbehandlung.

Die Häufigkeit der Corpuscarcinome wird infolge Fehlens exakter Morbiditätsstatistiken zumeist als Verhältniszahl zu den behandelten Portiocarcinomen angegeben. NOVAK (23) gab das Verhältnis für den Zeitraum von 1921 bis 1934 mit 1 : 8 an, nach PARSONS und SOMMERS (24) verschlechterte sich in der Zeitspanne von 1940 bis 1950 die Relation auf 1 : 5, während sie zur Zeit in New York nach denselben Autoren weniger als 1 : 2 betragen soll. Dies deutet auf eine ständige Zunahme der Endometriumcarcinome hin.

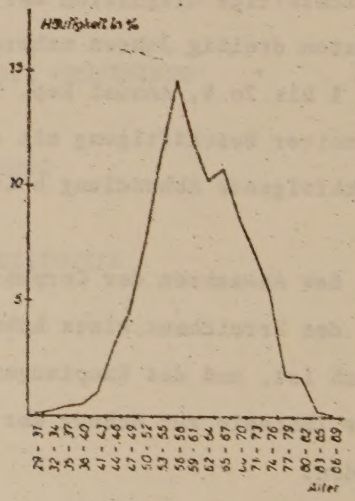

Abb. 1: Altersverteilungskurve von 1045 Frauen mit einem Endometriumcarcinom an der I. Universitäts-Frauenklinik München (9).

Histologische Formen (zit.n.G.STRAUSS (29))

90 % aller Endometriumcarcinome bilden drüsig und/ oder papilläre Strukturen. Die rein drüsigen oder rein papillären Differenzierungen sind seltener als die Mischformen. Man kann demnach klassifizieren:

1. Hochdifferenzierte Formen
   a) Rein papilläre Endometriumcarcinome
2. Weniger differenzierte (drüsig-solide Mischformen)
3. Undifferenzierte Endometriumcarcinome
4. Histologische Sonderformen, z.B. Adenocancroide und Adenoakanthome.

B. PROBLEM DER ZUSATZBEHANDLUNG FORTGESCHRITTENER FÄLLE

Unter Berücksichtigung altersbedingter nicht carcinombedingter Absterberaten von 1o % kann man mit einer Rezidivquote von 2o % für diesen Carcinomtyp rechnen (11). Die Lokalisation der Metastasierung verteilt sich auf die Vagina - 72 % im Scheidenende, 12 % im unteren Drittel der Scheide - auf die Parametrien, den Uterus und auf die Ovarien (DEDE (3), PRICE (25)). Da nur selten eine operative Therapie zur Behandlung der Spätmetastasen in Frage kommt, haben wir uns Gedanken über die Möglichkeit einer cytostatischen und hormonellen Zusatz-

therapie gemacht. Die bisherigen Erfahrungen einer cytostatischen Therapie für das Endometriumcarcinom ergeben keine einheitlichen Resultate.

Ziel der Arbeit war es, aufgrund von in-vitro Auspflanzungen von Endometriumcarcinomen eine in-vitro Resistenzprüfung für das Ansprechen der verschiedenen Carcinome durchzuführen. Auf der Basis des Testergebnisses sollten diejenigen Substanzen ermittelt werden, die eine Ansprechbarkeit aufgrund des in-vitro Ergebnisses vermuten lassen. Von wesentlichem Interesse war die Frage einer Gestagenwirkung in vitro auf Endometriumcarcinomzellen. Wir selbst haben das Testergebnis immer negativ interpretiert, d.h. die Substanzen, die sich in vitro als resistent erwiesen haben, wurden aus dem Therapieplan eleminiert.

Zur Klärung dieser Fragestellung wurden folgende Gewebe explantiert und in vitro getestet:

38 Corpus-Carcinome
9 Normales Endometrium
4 Uterus-Sarkome
3 Atypisches Endometrium mit Malignitätsverdacht
2 Metastasen eines Corpus-Carcinoms.

C. METHODIK DER AUSPFLANZUNG

Nach LIMBURG und KRAHE (18) beginnt die Kultivierung des frisch entnommenen menschlichen Karzinomgewebes mit der fermentativen Gewebeverbandaufschließung durch Trypsin (o,25 - 5,2 %). Im Anschluß an die Zellzahlbestimmung in der NEUBAUER Zählkammer erfolgt eine Zellsuspension mit der Standardnährlösung im Mittel von 5×10^6 Zellen/ml im Reagenzglas, dabei geht ein Teil der inkubierten Zellen zugrunde (1o - 15 %). Zur Auspflanzung der Gewebeproben benutzten wir eine Modifikation des Tissue-Culture-Medium 199 (MORGAN, MORTON, PARKER (22)).

TCM	25,o
Kälberserum	1o,o
MEM Vitamin Solution	5,o
Glutamin (1o %ig)	5,o
Hanks Solution	55,o

Nach Kultivierung bis zu 4 Tagen im Brutschrank wird die Testung gegen Cytostatica und Hormone vorgenommen.

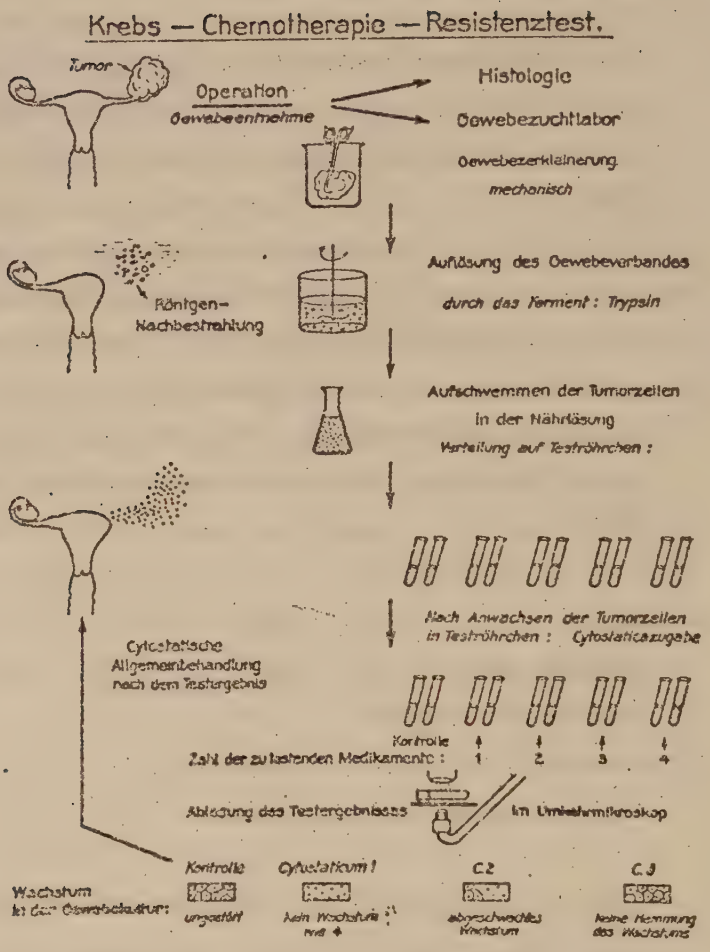

Abb. 2: Schematische Darstellung des Krebs-Chemotherapie-Resistenztestes (31).

Die Prüfung der Medikamentenwirkung im Gewebekulturverfahren muß von den Konzentrationsbereichen ausgehen, die bei den verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten der Chemotherapeutika im menschlichen Organismus erreicht werden.

Abb. 3: Cytostaticakonzentrationen im Krebs-Chemotherapie-Resistenztest (31)

Cytostaticum	Dauertherapie	Stoßtherapie	Metastasen-prophylaxe	Intracavitäre Anwendung
Endoxan (ASTA)	1 : 300.000 6,6 gamma/ml	1 : 40.000 50 gamma/ml	1 : 22.500 89 gamma/ml	1 : 11.000 180 gamma/ml
Trenimon (BAYER)	1 : 300 Mill. 0,003 gamma/ml	1 : 100 Mill. 0,01 gamma/ml	1 : 25 Mill. 0,04 gamma/ml	1 : 12,5 Mill. 0,08 gamma/ml
Thio Tepa (LEDERLE)	1 : 1 Mill. 0,084 gamma/ml	1 : 200.000 0,42 gamma/ml	1 : 170.000 0,49 gamma/ml	1 : 85.000 0,98 gamma/ml
Methotrexat (LEDERLE)	1 : 6 Mill. 0,017 gamma/ml	1 : 1 Mill. 1 gamma/ml	1 : 500.000 2 gamma/ml	1 : 100.000 10 gamma/ml
Natulan (LA ROCHE)	1 : 200.000 5 gamma/ml	1 : 100.000 10 gamma/ml	1 : 15.000 67 gamma/ml	1 : 10.000 100 gamma/ml
Proresid (SP-1) (SANDOZ)	1:200.000 5 gamma/ml	1 : 50.000 20 gamma/ml	1 : 5.000 200 gamma/ml	1 : 500 2 mg/ml
Velbe (E.LILLY)	1 : 3 Mill. 0,33 gamma/ml	1 : 300.000 3,3 gamma/ml	1 : 250.000 4 gamma/ml	1 : 50.000 20 gamma/ml

Bei verschiedenen Substanzen, die in einer inaktivierten Transportform vorliegen, ist dann eine Modifikation des Versuchsansatzes erforderlich, wenn ein Cytostatikum im Reagenzglas getestet werden soll. Bei der Anwendung von Endoxan wird das zellfreie endoxanhaltige Nährmedium vor der Zugabe auf die Kultur mit Rattenleber inkubiert. Dadurch wird die notwendige Phosphatasespaltung erreicht.

Auch die Anwendung von Antimetaboliten macht eine Variation des Versuchsansatzes erforderlich. Nach Proliferation der ersten Zellverbände werden die Testsubstanzen den Kulturen in-vitro zugeführt, um bei langsam proliferierenden Geweben eine Wachstumshemmung nach Anwendung von Antimetaboliten nachweisen zu können.

Die semiquantitative Auswertung der Testergebnisse erfolgt nach morphologischen Kriterien des Zellwachstums unter dem Fotomikroskop. Der Grad der Zellschädigung wird in 4 Gruppen eingeteilt, die von einer völligen Zerstörung des Zellrasens bis zur unveränderten resistenten Kultur reichen. Die fotographische Aufnahme im Reagenzglas dient zur Dokumentation der Testergebnisse. Auf diese Weise lassen sich typische Veränderungen der Gewebekulturen festhalten.

D. VERSUCHSERGEBNISSE

Die Tumorexplantate wurden mit einer Reihe cytostatisch und hormonell wirksamer Substanzen in vitro getestet. Parallel lief eine Versuchstestung dieser Substanzen auch bei normalem Endometriumgewebe. Letztere ergab folgendes Bild:

Tabelle I: Normales Endometrium

	pos.getestet	nega.getestet	nicht getestet	Summe
Endoxan	4	5	0	9
Trenimon	2	6	1	9
Thio-Thepa	2	6	1	9
Velbe	5	2	2	9
Proresid	3	6	0	9
VM 26	0	1	8	9
VB 74	1	0	8	9
Progesteron	0	4	5	9
Norgestrel	1	1	7	9

9 normale Gewebe kamen zur in vitro Austestung.

Alkylierende Substanzen: Endoxan, Trenimon und Thio-Thepa.

1. Endoxan: bei 5 Gewebekulturen kam es zu keiner Wirkung auf das normale Gewebe, vier - fast die Hälfte - zeigten hingegen eine zerstörende Wirkung.

2. Trenimon und Thio-Thepa: hier ist das Verhältnis anders. 6 mal zeigte sich eine Resistenz, nur 2 mal kam es zu einer Zerstörung des normalen Gewebes.

Mitosehemmer (Velbe): hier ist das Verhältnis auf die normale Zelle umgekehrt. 5 mal war eine intrazelluläre Wirkung auf das normale Gewebe feststellbar, 2 mal kam es zu keiner Reaktion.

Mitosegift (Proresid, VB 74 und VM 26): bei den Substanzen VM 26 und VB 74 lassen sich wegen der geringen Austestungszahl keine hinreichenden Aussagen machen.

Hormone (Progesteron und Norgestrel): beim Progesteron kam es zu keiner Wirksamkeit (bei 4 Auspflanzungen). Über die Wirksamkeit von Norgestrel läßt sich ebenfalls wegen der geringen Testungen (2) keine Aussage machen.

Tabelle II: Sondergruppe: atypisches Endometrium mit Malignitätsverdacht.

	pos.getestet	neg.getestet	Summe
Endoxan	0	1	3
Trenimon	2	1	3
Thio-Thepa	0	3	3
Velbe	2	0	3
Proresid	1	2	3
VM 26	0	0	3
VB 74	0	0	3
Progesteron	0	1	3
Norgestrel	0	0	3

Hier liegen nur 3 Testungen vor:

Alkylierende Substanzen: bei Endoxan und Thio-Thepa kam es zu keinem Ansprechen auf dieses atypische Gewebe.

Trenimon war in 2 von 3 Fällen wirksam.

Velbe (Mitosehemmer): bei den beiden Auspflanzungen zerstörte es das Gewebe.

Mit VB 74 und VM 26 wurden keine Austestungen vorgenommen.

Proresid zeigte in 1 Fall Wirksamkeit und in 2 Fällen keine.

Über die Hormonwirkung läßt sich aufgrund der Versuchsreihe noch keine Aussage machen.

In unserer Arbeit kam es im wesentlichen auf die Feststellung der Wirksamkeit der einzelnen Substanzen auf das in vitro ausgepflanzte Corpus-Carcinomgewebe an, um daraus vergleichende Aussagen über die einzelnen Substanzen zu gewinnen, Dementsprechend wurden hier die meisten Austestungen (38) durchgeführt.

Tabelle III: Corpus-Carcinom

	pos.getestet in %	neg.getestet in %	Summe
Endoxan	15 (39,4)	23 (6o,6)	38 (1oo %)
Trenimon	14 (36,6)	23 (6o,6)	38
Thio-Thepa	7 (18,4)	27 (71,o)	38
Velbe	32 (84,2)	2 (5,3)	38
VM 26	11 (28,9)	5 (13,1)	38
VB 74	13 (34,2)	0	38
Progesteron	1o (26,2)	2o (52,4)	38
Norgestrel	8 (21,2)	8 (21,2)	38

Die alkylierenden Substanzen Endoxan und Trenimon hatten beide in 6o % der Fälle keine Wirkung auf die Krebszelle. Die Wirksamkeit beider Substanzen lag bei 4o % bzw. 37 %. Thio-Thepa erwies sich bei unseren Austestungen als erheblich unwirksamer (in 71 % wirkungslos, die nachgewiesene Wirksamkeit lag bei 1o %). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß ein relativ hoher Anteil von Nichttestungen (11 %) das Ergebnis nach der einen wie nach der anderen Seite beachtlich verändern könnte, wobei günstigen Falls dennoch nicht der Wirkungsgrad von Endoxan und Trenimon erreicht werden. Velbe zeigte die größte zerstörende Wirkung auf die Krebszelle. Sie lag mit 84 % mehr als doppelt so hoch wie beim Endoxan. Velbe wird aber wegen der zu starken Nebenwirkungen und überaus hohen Toxizität in der Klinik in Monotherapieform nicht angewandt.

Beim Proresid war im Chemotherapie-Resistenztest der höchste Grad mit fast 9o % an Sensibilität der Tumorzelle feststellbar.

Die Mitosegifte VB 74 und VM 26 zeigten einen Wirkungsgrad von 34 % bzw. 3o % an.

Die für unsere Arbeit wichtigen Testungen mit Hormonen ergaben folgendes Bild: Progesteron hatte in 26,2 % und Norgestrel in 21,2 % einen wirksamen Hemmeffekt auf die Tumorzelle. Progesteron hatte in 52 %, Norgestrel in 21 % keinen Anti-Tumoreffekt.

Die gleichen Substanzen wurden auch bei den zur Verfügung stehenden 4 Sarkomfällen in Anwendung gebracht.

Tabelle IV: Sarkome

	pos.getestet	neg.getestet	Summe
Endoxan	1	3	4
Trenimon	1	3	4
Thio-Thepa	0	4	4
Velbe	3	1	4
Prorcsid	2	2	4
VM 26	0	3	4
VB 74	0	0	4
Progesteron	0	3	4
Norgestrel	0	3	4

Wegen der geringen Zahl der untersuchten Fälle kann nicht gesagt werden, ob die erzielten Ergebnisse eine allgemein gültige Aussagekraft besitzen. Es ging jedoch daraus hervor, daß Endoxan und Trenimon sich absolut gleich verhielten. Je ein Viertel sprach an, drei Viertel dagegen nicht. Bei Thio-Thepa war in allen Austestungen kein Erfolg festzustellen. Hingegen bei Velbe war das Verhältnis positiv : negativ wie 3 : 1. Proresid ergab eine Wirksamkeit von 50 %, während die übrigen Substanzen (VM 26 und VB 74) ebenso wie die Hormonpräparate in keinem Fall zu einer Beeinflussung auf das Wachstum der Sarkomzelle geführt hatten.

Schließlich wurden 7 Metastasenauspflanzungen von Corpus-Carcinomen getestet.

Tabelle V: Metastasen eines Corpus-Carcinoms

	pos.getestet	neg.getestet	nicht getestet	Summe
Endoxan	1	1	0	2
Trenimon	0	2	0	2
Thio-Thepa	1	1	0	2
Velbe	2	0	0	2
Proresid	0	2	0	2
VM 26	0	2	0	2
VB 74	0	0	2	2
Progesteron	2	0	0	2
Norgestrel	0	1	1	2

Hier ist hervorzuheben, daß Velbe sowie Progesteron in beiden Fällen ansprach, Endoxan und Thio-Thepa jeweils in 1 Fall. Bei den übrigen Substanzen konnte keine Wirkung auf das Metastasengewebe festgestellt werden.

Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse

Beim Vergleich der Wirkungen der einzelnen Substanzen fällt auf, daß Progesteron und Norgestrel (mit Einschränkung) auf die normale Zelle keine schädigende Wir-

kung ausüben. Bei der Austestung unserer beiden Corpuscarcinommetastasen war das 17 α-Norhydroxyprogesteroncapronat 100 % wirksam. Letzteres Ergebnis kann als Bestätigung für die in neuester Zeit verstärkte Anwendung als Zusatztherapie benutzten Hormonpräparate bei fortgeschrittenen Corpuscarcinomfällen gelten.

E. ZUR FRAGE DER GESTAGENTHERAPIE DES CORPUS-CARCINOMS

Eine Reihe klinischer Beobachtungen verschiedener Autoren aus den letzten Jahren hat eine 3o - 4o %ige Erfolgsrate der mit Gestagen behandelten fortgeschrittenen Corpus-Carcinom-Fälle ergeben. Der Ausgangspunkt hierfür war die Erkenntnis, daß die durch Oestrogene stimulierte RNS-Synthese durch Progesteron bis 6o % gehemmt wird (32). Die obige Erfolgsrate entspricht auch den von uns in-vitro gefundenen Ergebnisse. Eine Voraussage der Ansprechbarkeit aufgrund alleiniger morphologischer Kriterien war jedoch nicht möglich. Allgemein läßt sich aber sagen, daß die hochdifferenzierten Formen auch in-vitro die beste Ansprechbarkeit zeigten. Gestagene rufen am Endometrium eine sekretorische Umwandlung und somit eine Differenzierung hervor. Bei längerer Verabreichung der Hormone wird eine Endometriumsatrophie bewirkt, wobei sich die Zahl der Mitosen verringert (1, 7, 1o, 27). Bei Progesteronbehandlung kommt es zur Reifung, Atrophie und letztlich zum Verschwinden von malignen Drüsenstrukturen. Nach BONTE (2) erhalten dann massive anaplastische Adenocarcinome ein stärker drüsiges Aussehen und bei papillären Adenocarcinomen werden endopapillare Acinusformen hervorgerufen. Aus hochdifferenzierten Adenocarcinomen werden Adenoakanthome.

Theoretisch könnte die prophylaktische Gabe von Gestagenen die praeoperative Bestrahlung ersetzen. Da zur Zeit aber noch keine hinreichende Erfahrung in der Praxis vorliegt, besteht keine Veranlassung, auf die erpropte Vorbestrahlung zugunsten dieser Methode zu verzichten.

Andererseits sollte bei jedem längeren Intervall zwischen diagnostischer Abrasio und praeoperativer Radiumtherapie oder Operation eine Gestagenvorbehandlung empfohlen werden, da die Gestagene schon innerhalb kurzer Zeit die Zellteilungsrate wesentlich reduziert (8). Zur Zeit wendet man die Gestagentherapie bei progredienten und/oder metastasierenden Corpus-Carcinomen an. Nach SMITH (26) beträgt die Rate der "Responders" 3o - 4o % der behandelten Fälle. Dies deckt sich mit den von uns in-vitro gefundenen Ergebnissen. Hierbei setzt die Rückbildung nach etwa 1 - 3 Monaten ein. Die Beobachtung des Einflusses von Gestagenen auf den Primärtumor ist äußerst wichtig. Die Hormonwirkung kann zur Verkleinerung des Uterus, zum Verschwinden des Ausflusses von nekrotischem Material und von Blut führen. Unter derartig verbesserten lokalen Voraussetzungen kann im Anschluß an die Hormontherapie die Extirpation des Primärtumors vorgenommen werden (3o). Im Falle der Bestätigung solcher Beobachtungen wäre eine Gestagenbehandlung als Vorbereitung zur Operation

ratsam. Während die Gestagenwirkung am Primärtumor bisher von nur einzelnen Autoren beschrieben ist, wird die Hormontherapie progredienter Fälle gegenwärtig schon allgemein angewandt. Hierbei zeigte sich, daß Metastasen gut auf die Gabe von Gestagenen ansprechen. Je später nach der Operation Metastasen auftreten, desto erfolgversprechender erscheint die hormonelle Beeinflußung (1, 1o, 26). Auf diese Therapie sprechen, neben Becken- und Skelett-, besonders Lungenmetastasen an, die Lebermetastasen scheinen dagegen weniger beeinflußbar zu sein.

Bei unseren Untersuchungen wurden 2 Metastasen eines Corpus-Carcinoms in-vitro mit Progesteron ausgetestet. Hierbei war in beiden Fällen eine hemmende Wirkung auf die Tumorzelle feststellbar.

Die Untersuchungsergebnisse von MALKASIAN (2o) ergaben, daß 3 von 39 mit Beckenmetastasen, 8 von 22 mit abdominellen, 6 von 23 mit Metastasen in der Vagina und der beachtliche Anteil 9 von 21 mit Lungenmetastasen auf die Progesterontherapie gut ansprachen.

Auch MARTZ (21) beschrieb neben BONTE (2) vollständige Rückbildungen von Lungenmetastasen unter laufender Röntgenkontrolle bei fortgesetzter Gestagenbehandlung und sah während mehr als 5 Jahren kein Rezidiv. Die Hor-

montherapie führt selbst bei der Hälfte der "Nonresponders" zu einer wesentlichen Hebung des subjektiven Befindens, was als weiterer Vorzug dieser Behandlung gewertet werden kann. Da verglichen mit der cytostatischen Therapie die Anwendung der Hormonbehandlung weitgehend frei von Nebenwirkungen ist, sollte sie ad infinitum (KÄSER (5)) durchgeführt werden. Erst wenn die Metastasen nach intensiver etwa 8wöchiger Therapie eine progrediente Verlaufsform zeigen sollten, spricht MARTZ (21) von einem Mißerfolg. Trotzdem sollte in solchen Fällen ein Absetzen des Präparates vermieden werden, vielmehr sollte nochmals der Versuch gemacht werden, durch einen Hormonpräparatwechsel oder durch erhebliche Dosissteigerung einen günstigen Einfluß auf den Tumor zu erreichen.

Bei Behandlung mit Progesteron ist nach Auffassung von SMITH (26) das Alter der Patientinnen von ausschlaggebender Bedeutung. Die höchste Regressionsrate ist bei über 50jährigen Patientinnen zu erwarten. BONTE (2) kommt zu ähnlichem Ergebnis, völlige Regression sei nur bei den Patientinnen in der Postmenopause, bei denen im Vaginalabstrich eine Atrophie unter Progesteronbehandlung zu erkennen war, zu erzielen.

F. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Nach LETTRE (12) ist die Krebszelle eine wachstumsfähige Umwandlungsform einer normalen Körperzelle, die gegen die Regulationsfaktoren des Organismus resistent geworden ist. Ihre Entstehung kann als Ausbildung einer Resistenzform betrachtet werden, wobei sich diese gegen das natürliche Hemmsystem des Organismus richtet.

Das Ziel der Chemotherapie richtet sich auf Substanzen mit spezifischer Hemmwirkung auf Tumorzellen. Dabei soll die normale Körperzelle möglichst unbeeinflußt bleiben. Aus diesem Grunde versuchte man für Karzinomfälle einschließlich für progrediente Corpus-Carcinome neue therapeutische Wege zu finden. Bisher beruhen die Behandlungsmethoden ausschließlich auf theoretischen Grundlagen und klinischen Erfahrungen. Jede Behandlung mit Cytostatika und Hormonen ist bislang noch ein Ausprobieren und damit für Patient und Arzt noch unbefriedigend. Es ist daher das Ziel, vor jeder internistischen Behandlung analog zur Antibiotikaaustestung die Cytostatika und Hormone in vitro auf das entsprechende Krebsgewebe zu testen, um danach gezielt die adäquaten Substanzen für die Therapie einzusetzen. Für den Patienten bedeutet dies, daß er in geringerem Maße toxischen Substanzen ausgesetzt wird und daß die angewandten Medikamente bei dem ohnehin geschwächten Organismus größeren Erfolg versprechen.

Nach SPITZBART (28) entspricht das In-vitro-Verfahren zwar nicht ganz den In-vivo-Verhältnissen, doch wird es als eine gute Möglichkeit zum Studium des Wachstums und der Beeinflußbarkeit der Zellkulturen betrachtet.

Das Ergebnis unserer In-vitro-Versuche war die Tatsache weitreichender individueller Unterschiede in der biochemischen Reaktion der verschiedenen Tumorexplantate trotz gleicher Morphologie. In Übereinstimmung mit einer Reihe Autoren gibt der histologische Befund keinen ausreichend sicheren Hinweis für die Auswahl eines carcinostatischen Medikamentes (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

Die Frage nach der Wirkung einer cytostatischen Substanz muß infolgedessen von Tumor zu Tumor neu gestellt werden.

Durch cytochemische Untersuchungen an der Einzelzelle konnten signifikante Unterschiede im Ablauf der Biosynthese von einzelnen Tumorzellen aus der gleichen Zellpopulation nachgewiesen werden. Diese cytochemische Heterogenität, die sich an dem DNA-, RNA und Proteingehalt der Tumorzelle zeigen ließ, bildet die Grundlage für das unterschiedliche Verhalten einer Zellpopulation auf eine cytostatische Substanz. Die Resistenzbildung in einer vom cytochemischen Gesichtspunkt aus heterogenen Carcinomzellen bestehenden Zellpopulation

kann als "cloning effect" des Hemmstoffes aufgefaßt werden. Als Ergebnis dieses Selektionsmechanismus werden aus einer relativ kleinen Zahl resistenter Zellen neue Populationen mit den gleichen Resistenzeigenschaften heranwachsen (zit.n. HARMS (6)).

G. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich unter Anwendung der Zellzüchtung nach DULBECCO und VOGT (4), modifiziert nach LIMBURG und KRAHE (18) mit der in-vitro Austestung von atypischem Endometrium mit Malignitätsverdacht, von Corpus-Carcinom-Zellen, Corpus-Sarkom-Zellen, Metastasen eines Corpus-Carcinoms und von normalem Endometrium gegen verschiedene Cytostatika unterschiedlicher Wirkungsprinzipien und gegen Gestagene. Hauptproblem der Arbeit waren in-vitro Untersuchungen einer Gestagenwirkung auf die Tumorzelle (die Testung der cytostatischen Substanzen wird bereits seit etwa 10 Jahren an der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar angewandt).

Bei primären Corpus-Carcinomen (38) waren die cytostatischen Substanzen Velbe mit 84 und Proresid mit 89 %, 17 α -Norhydroxyprogesteroncapronat mit 26 % und Norgestrel mit 21 % wirksam in-vitro.

Bei ausgepflanzten Metastasen von Corpus-Carcinom-Fällen zeigte 17 α -Norhydroxyprogesteroncapronat eine Wirkung in einigen ausgewählten Fällen.

Aufgrund der in-vitro Ergebnisse, bezogen auf Progesteron, welche eine Effektivität von 26 % aller untersuchten Fäl-

le zeigte, bietet sich bei hochdifferenzierten Adenocarcinomen des Endometriums eine zusätzliche Gestagentherapie an, zumal die Nebenwirkungen solcher Gestagene (verglichen mit Cytostatika) äußerst gering sind. Weitere Untersuchungen sind noch notwendig, um endgültige Aussagen machen zu können.

Die Ergebnisse - bezogen auf die ausgetesteten Cytostatika - zeigten ein individuelles Verhalten der ausgepflanzten Tumorzellen, so daß es unserer Meinung nach notwendig ist, vor Beginn einer cytostatischen Therapie fortgeschrittener Corpus Carcinome eine Resistenzprüfung in vitro durchzuführen. Weitere Untersuchungen zu diesem Problem sind jedoch notwendig.

H. LITERATUR

1. ANDERSON, D.G., : Management of advanced endometrial adenocarcinoma with medroxyprogesterone acetate. Amer.J.Obstet.Gynec. 92, 87 - 99 (1965)

2. BONTE, J. : Neue Fortschritte in der Medroxyprogesteronbehandlung und der mögliche Wirkungsmechanismus bei der Behandlung des uterinen Adenokarzinoms. I. Intern. Symposium über Medroxyprogesteron-Acetat in der Krebsbehandlung und in der Empfängnisverhütung. Nov. 1969

3. DEDE, J.A., PLENTL, A.A., MOORE, J.G. : Recurrent endometrial carcinoma. Surg.Gynec.Obstet. 126, 533 - 542 (1968)

4. DULBECCO, R. and VOGT, M. : Plaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses. J.exp.Med. 99, 167 - 182 (1954)

5. HALBERSTADT, E., KÄSER, O., CASTANO-ALMENDRAL, A. : Das Corpus- oder Endometriumcarcinom. Gynäkologe (Berlin) 3, 31 - 38 (1970)

6. HARMS, J.G. : Problem der Resistenzbildung bei der zytostatischen Behandlung von Karzinomen. Saarbrücken-Homburg/Saar, Med.Diss. 1969

7. KAISER, R. : Die Wirkung von Gestagenen beim Korpuscarcinom. Arch.Gynäk. 193, 195 - 199 (1959)

8. KAISER, R. : Gestagenanwendung bei Genital- und Mammatumoren. Stuttgart, Thieme 1973, S. 45

9. KAISER, R. : Zur Ätiologie und Prophylaxe des Endometriumkarzinoms. Geburtsh. u. Frauenheilk. 29, 431 - 44o (1969)

1o. KISTNER, R.W., GRIFFITHS, C.Th., CRAIG, J.M. : Use of progestational agents in the management of endometrial cancer. Cancer (Philad.) 18, 1563 - 1579 (1965)

11. KOTTMEIER, H.L. : Carcinoma of corpus: individual therapy. In: Cancer of the Uterus and Ovary. Chicago: Year Book Med. Publ. 1969

12. LETTRE, H. : Die Bedeutung des Resistenzphänomens für das Krebsproblem. Naturw. 43, 162 - 163 (1956)

13. LETTRE, H. : Spezifische Eigenschaften von Tumorzellen. Wien.med.Wschr. 1o8, 791 - 794 (1958)

14. LETTRE, H. : Probleme der Regulation bei der Krebskrankheit. Materia Medica Nordmark 19 553 - 565 (1967)

15. LIMBURG, H., HECKMANN, U. : Zur Resistenzbildung von Tumorzellen im Krebs-Chemotherapie-Resistenztest. Z. Krebsforsch. 6, 17o - 175 (1967)

16. LIMBURG, H., U. HECKMANN : Chemotherapy in the Treatment of Advanced Pelvic Malignant Disease with Special Reference to Ovarian Cancer. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75, 1246 - 1255 (1968)

17. LIMBURG, H., HECKMANN, U. : Klinische Ergebnisse einer selektiven Chemotherapie bei Malignomen des weiblichen Genitales. Int.Kongreß Chemotherapie 5, 457 - 465 (1967)

18. LIMBURG, H., KRAHE, M. : Die Züchtung von menschlichem Krebsgewebe in der Gewebekultur und seine Sensibilitätstestung gegen neuere Cytostatika. Dtsch.med.Wschr. 89, 1938 - 1946 (1964)

19. LIMBURG, H., KRAHE, M. : Untersuchungen zur Sensibilitätstestung von menschlichen Carcinomgeweben gegenüber neueren Chemotherapeutika. Int.Kongreß Chemotherapie 3, 1195 - 1202 (1964)

2o. MALKASIAN, G.D., DECKER, D.G., MUSSEY, E., JOHNSON, C.E. : Progesteron treatment of recurrent endometrial carcinoma. Amer.J.Obstet.Gynec. 11o, 15 - 23 (1971)

21. MARTZ, G. : Die hormonelle und cytostatische Behandlung des metastasierenden Mamma-Carcinoms, Corpus-Carcinoms und Ovarial-Carcinoms. Gynäkologe (Berlin) 3, 38 - 44 (197o)

22. MORGAN, G.F., MORTON, M.J., PARKER, R.G. : Nutrition of animal cells in tissue culture. Initial studies on a synthetic medium. Proc. Soc. exp. Biol. 73, 1 - 8 (195o)

23. NOVAK, E. : Gynecological and Obstetrical Pathology, 2ed Philadelphia: Saunders 1947

24. PARSONS, L., SOMMERS, SH.C. : Gynecology. Philadelphia: Saunders 1962

25. PRICE, J.J., HAHN, G.A., ROMINGER, C.J. : Vaginal involvement in endometrial carcinoma. Amer.J.Obstet.Gynec. 91, 1o6o - 1o65 (1965)

26. SMITH, J.P. : Hormone therapy for adenocarcinoma of the endometrium. In: Cancer of the Uterus and Ovary. Chicago: Year Book Med. Publ. (1969)

27. SMITH, J.P., RUTLEDGE, F., SOFFAR, S.W. : Progestins in the treatment of patients with endometrial adenocarcinoma. Amer.J.Obstet.Gynec. 94, 977 - 984 (1966)

28. SPITZBART, H., SCHMIDT, F. : Die Züchtung und Testung des Korpuskarzinoms mit Hilfe der Zellkultur gegenüber Zytostatika. Zbl. Gynäk. 31, 1oo5 - 1oo7 (197o)

29. STRAUSS, G. : Pathologie und Diagnose der Karzinome des Corpus uteri (Endometrium-Karzinome). In: Gynäkologie und Geburtsh. Hrsg. v. O. KÄSER, V. FRIEDBERG (u.a.), Bd. 3, S. 473 - 474. Stuttgart, Thieme 1972

30. SYKES, M. : Advanced Endometrial Cancer. Bull. Sloane Hosp. Wom. N.Y. 13, 156 - 161 (1967)

31. TRANEKJER, S.A. : Untersuchungen zur Proliferationskinetik menschlicher Tumorzellen in-vitro. Saarbrücken-Homburg/Saar, Med.Hab.Schrift 197o

32. TRANEKJER, S.A., RINDT, W., BRACHETTI, A., HAMANN, A. : Zur Frage der spezifischen Beeinflussung der Proliferation von Primärexplantaten menschlicher Korpuskarzinomzellen durch Gestagene. Zbl. Gynäk. 27, 857 - 86o (197o)

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. med. S.A. TRANEKJER für die freundliche Überlassung des Themas und die stets hilfreiche Unterstützung bei der Ausarbeitung.

LEBENSLAUF

Am 24. 9. 1942 wurde ich, Ludwig Hermann MENNICKE, als Sohn des inzwischen verstorbenen Prokuristen Hermann Mennicke und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Feldt, in Neufechingen-Brebach geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Merchweiler, der Staatlichen Oberrealschule in Saarbrücken und anschließend des Staatlichen Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Landau (Pfalz) erwarb ich dort Ostern 1963 das Zeugnis der Reife.

Ab Sommersemester 1963 begann ich mein Medizinstudium an der Universität des Saarlandes, legte das Vorphysikum im Frühjahr 1964, die ärztliche Vorprüfung im Herbst 1965 und mein medizinisches Staatsexamen am 2. Dezember 1968 in Homburg ab.

Nach einjähriger Medizinalassistentenzeit am Kreiskrankenhaus Ottweiler/Saar erhielt ich am 28. 2. 197o meine Approbation.

Zur Zeit befinde ich mich in der internistischen Facharztausbildung.